



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2017

---

## **CME : Antikörpermangelsyndrome**

Valkova, Kristyna ; Vallelian, Florence

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002643>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-140939>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Valkova, Kristyna; Vallelian, Florence (2017). CME : Antikörpermangelsyndrome. Praxis, 106(6):287-294.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002643>

# CME

## Antikörpermangelsyndrome

### Common Variable Immunodeficiency Disorders

**Zusammenfassung:** Common Variable Immunodeficiencies (CVID, variable humorale Immundefektsyndrome) gehören zur Gruppe der primären Immunerkrankungen, welche durch einen Antikörpermangel charakterisiert sind. Klinisch zeigt sich ein heterogenes Symptombild mit Infektanfälligkeit, Granulombildung, Autoimmunität und erhöhtem Risiko für Neoplasien. Die Diagnosestellung ist deshalb nicht einfach, aber essentiell, weil die Therapie mit Antikörpersubstitution zu einer deutlichen Symptombreduktion und dadurch zur Lebensqualitätsverbesserung bei den Patienten führt. Die Langzeitbehandlung und vor allem Prophylaxe der Komplikationen kann die Prognose wesentlich verbessern.

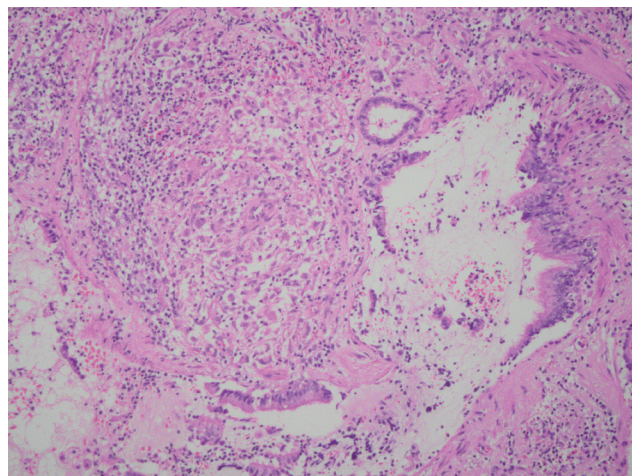
**Schlüsselwörter:** Variables humorales Immundefektsyndrom, Antikörpermangel, Infektanfälligkeit, Immunglobulintherapie

**Abstract:** Common variable immunodeficiency disorders belong to the group of primary immune diseases characterized by an antibody deficiency. Clinically, we see a heterogeneous symptom pattern with susceptibility to infections, granuloma formation, autoimmunity, and increased risk of neoplasia. The diagnosis is therefore not easy, but essential, because the therapy with immunoglobulin substitution leads to a clear symptom reduction and thus quality of life improvement in the patients. Long-term treatment and especially prophylaxis of the complications can significantly improve the prognosis.

**Keywords:** Common variable immunodeficiency disorders, antibody deficiency, increased susceptibility to infections, immunoglobulin therapy

Antikörpermangelsyndrome sind angeborene Störungen des Immunsystems. Sie werden durch ein breites Spektrum von Gendefekten verursacht und stellen deshalb eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern dar. Alle diese Erkrankungen weisen einen Mangel oder eine Funktionsstörung eines oder mehrerer Immunglobuline (Ig) und deshalb eine unterschiedlich ausgeprägte Immunschwäche auf. In diesem Artikel wollen wir auf die Gruppe der allgemeinen variablen Immundefekte (Common Variable Immunodeficiencies, CVID) näher eingehen.

CVID sind durch beeinträchtigte B-Zellfunktion oder Interaktion zwischen B- und T-Lymphozyten charakterisiert. Dies führt zur ungenügenden Bildung funktionsfähiger Antikörper und dadurch unter anderem zu erhöhter Neigung für bakterielle Infekte der oberen und unteren Atemwege (insbesondere rezidivierenden Rhinosinustiden und Pneumonien). Aufgrund der gestörten Reifung der antikörperbildenden B-Zellen werden kompensatorisch massenhaft unreife Vorläuferzellen produziert. Dieses Phänomen wird Lymphoproliferation genannt und führt bei den Patienten zu Lymphadenopathie, Splenomegalie, Granulombildung und mit der Zeit zu einem erhöhten Entartungsrisiko. Zusätzlich führt die fehlerhafte Immunzellreifung zu einer Reaktivität der B-Zellen gegen die körpereigenen Proteine und somit zur Entstehung von Autoimmunkrankheiten.



**Abbildung 1.** Lunge, Oberlappenresektat rechts: Chronische lymphozytäre Entzündung, vereinbar mit einer sogenannten granulomatösen lymphozytären interstitiellen Lungenerkrankung (GL-ILD) bei CVID.

#### Im Artikel verwendete Abkürzungen

AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
CME	Continuing Medical Education
CMV	Humanes Cytomegalievirus
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CVID	Common Variable Immunodeficiencies
EBV	Epstein-Barr-Virus
GL-ILD	Granulomatöse lymphozytäre interstitielle Lungenerkrankung (Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
Ig	Immunglobuline
ITP	Immunthrombozytopenie



Die **Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAM/SGIM)** anerkennt die online-CME der Praxis als Kernfortbildung AIM und vergibt pro online-CME AIM **1 Credit**.

In den vergangenen Jahren wurden mehrere monogenetische Defekte bei den CVID-Patienten beschrieben. Aufgrund der fehlenden Relevanz für die Prognose und Therapie hat die genetische Testung noch keinen klinischen Stellenwert gefunden. CVID gehören mit der weltweiten Prävalenz von 1:100 000 bis 1:10 000 zu den seltenen Erkrankungen, stellen jedoch die häufigste primäre Ursache einer Immunschwäche dar. Ausserdem wird von Experten aufgrund der nicht trivialen Diagnosestellung und der breiten klinischen Ausprägung eine hohe Dunkelziffer vermutet. Die Erkrankung kann in jedem Alter manifest werden, wird jedoch meistens erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, da die durchschnittliche Dauer von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung 6–8 Jahre beträgt.

## Pathogenese

In der Vergangenheit wurden in CVID-Patienten sowohl Störungen der B-Zell-Differenzierung als auch der T-Zell-B-Zell-Interaktion beschrieben, dennoch ist die Pathogenese dieses Syndroms weitgehend unklar und sicherlich heterogen. Insbesondere zeigt sich bei den meisten Patienten eine reduzierte Zahl der aktivierten B-Zellen und Verlust der Plasmazellen im Knochenmark sowie auf den Schleimhäuten. Die B-Zellen werden beim Kontakt mit einem Erreger nicht aktiviert und können somit nicht zu Plasmazellen umgewandelt und zur Bildung von freien Antikörpern angeregt werden. Folglich ist die Anzahl der Memory-Zellen nach einem durchgemachten Infekt reduziert oder fehlt ganz, was zu einer schnellen Reinfektion mit dem identischen Erreger führen kann. Knochenmarkuntersuchungen zeigten in 94 % der CVID-Patienten eine Depletion der Plasmazellen, die direkt mit den IgG-Spiegeln im Blut korreliert [1]. Als Reaktion auf die fehlende oder fehlerhafte Aktivierung der B-Zellen zeigt sich eine Überproduktion der unreifen B-Zellen im Knochenmark und lymphatischen Gewebe, eine sogenannte Lymphoproliferation, welche in 20 % der Patienten klinisch zur zervikalen, mediastinalen und abdominalen Lymphadenopathie, Splenomegalie und Granulombildung führt [1]. Die Lymphoproliferation ist auch nach Therapiebeginn mit Immunglobulinsubstitution nicht reversibel und kann mit der Zeit zu lymphoproliferativen Erkrankungen (u.a. Lymphomen) führen.

Deshalb müssen CVID-Patienten gut überwacht und niederschwellig für lymphatische Neoplasien gescreent werden. Die reaktive Kompensation des Immunsystems mit Bildung von unreifen B-Zellen führt ausserdem in ungefähr 25–30 % der Patienten zu erhöhtem Auftreten von Autoimmunerkrankungen [1]. Falls diese relevant werden, muss paradoxerweise eine Therapie mit Immunsuppressiva eingesetzt werden. In den vergangenen Jahren wurde eine Subgruppe der CVID-Patienten beschrieben, die einen Mangel an «isotype-switched memory B cells» aufweist. Diese Zellen zirkulieren im peripheren Blut und spielen eine besondere Rolle in der

sekundären Immunantwort gegenüber bekannten Erregern. Die Patientengruppe mit fehlenden oder sehr wenigen zirkulierenden «isotype-switched memory B cells» (<0,4 % der gesamten B-Zellen) weist eine besonders hohe Rate an Komplikationen wie Granulombildung oder Auftreten von Autoimmunerkrankungen auf [2]. Die genaue Funktion dieser Zellen ist nicht vollständig geklärt, aber die Korrelation des Mangels an «isotype-switched memory B cells» mit vermehrt auftretenden Immunkomplikationen und die daraus folgende Notwendigkeit einer raschen Identifizierung und engmaschigeren Überwachung dieser Patienten hat die Bestimmung der «isotype-switched memory B cells» in die klinische Routinediagnostik gebracht.

## Klinik und Komplikationen

### Klinik

Die Hauptmanifestation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind meistens rezidivierende bakterielle Infekte der oberen und unteren Atemwege. Bei den Patienten treten mehrmals pro Jahr Pneumonien, Bronchitiden oder Sinusitiden auf, welche sich durch einen prolongierten Verlauf auszeichnen. Das häufigste Erregerspektrum beinhaltet unter anderen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Mykoplasmen und Ureaplasmen. Diese Organismen können sich bei Therapieverzögerung rasch ausbreiten und zu lebensbedrohlichen Komplikationen mit hoher Mortalität (bis zu 50 %) wie Meningoenzephalitiden oder Sepsis führen [1]. Der zweithäufigste Manifestationsort ist der Gastrointestinaltrakt. Die Patienten präsentieren sich mit chronischer Diarrhö, Malabsorption mit Gewichtsverlust und/oder mit rezidivierenden gastrointestinalen Infekten (z.B. Lamblien, Clostridien, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*). Seltener kann primär die Lymphoproliferation in Form von Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie oder einer Autoimmunerkrankung als erstes Symptom von CVID zu Beschwerden und Diagnosestellung führen.

### Komplikationen

#### Chronische Lungenerkrankung

Die rezidivierenden Atemwegsentzündungen führen mit der Zeit zu einer chronischen Lungenerkrankung und typischerweise zur Ausbildung von Bronchiektasen. Computertomografisch sieht man oft neben den Bronchiektasen eine mediastinale Lymphadenopathie, interstitielle Granulome und Atelektasen, welche zum verminderten Gasaustausch in den Alveolen führen. Die Patienten klagen im Verlauf über chronischen Husten und Atemnot. In der Lungenfunktion kann sich eine Obstruktion und/oder Restriktion zeigen. Wieso die Lungenerkrankung trotz adäquater IgG-Substitution und fehlender Infekte fortschreiten kann, wird nicht gänzlich verstanden. Es wird angenommen, dass durch die Immundysregulation eine

anhaltende subklinische Entzündung entsteht und dadurch eine langsame Progression nicht zu verhindern ist. Bei schweren Verläufen kann eine tägliche Antibiotikaphrophylaxe sinnvoll sein. Die chronische Lungenerkrankung (COPD) ist die häufigste Todesursache bei CVID-Patienten.

### Gastrointestinale Beteiligung

Als Leitsymptom einer gastrointestinalen Beteiligung zeigt sich chronische Diarrhö mit Malabsorption. Die Ursachen dafür sind vielfältig und müssen genau abgeklärt werden. Neben den häufigen bakteriellen und parasitären Infektionen mit Clostridien, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* oder Lamblien können gehäuft vorkommende entzündliche Darmerkrankungen wie Zöliakie oder Morbus Whipple zur ähnlichen Symptomatik mit Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust und blutigen Stühlen führen. Als dritte Ursache wird histologisch eine noduläre lymphoide Hyperplasie beschrieben, welche im ganzen Gastrointestinaltrakt auftreten und zu schweren therapieresistenten Mangelzuständen führen kann. Die Ursachenfindung ist nicht einfach und sollte, wann immer nötig, durch eine endoskopische Biopsie und histologische Aufarbeitung bestätigt werden.

### Granulomatöse Erkrankung

Lokalisierte oder systemische Granulombildung infolge der Immundysregulation und Lymphoproliferation zeigt sich bei 8–22 % der CVID-Patienten [3]. Das klinische und ebenfalls histologische Bild ist ähnlich dem der Sarkoidose. Die Granulombildung kann klinisch der Immunschwäche um Jahre voraus sein, weshalb bei diesen Patienten fälschlicherweise die Diagnose einer Sarkoidose gestellt und die Immunschwäche deshalb häufig verzögert diagnostiziert und behandelt wird. Typischerweise sind Lunge, Lymphknoten und Milz betroffen, die Granulome können aber auch in Haut, Leber, Niere, Hirn und im Gastrointestinaltrakt vorkommen. Es scheint einen Zusammenhang mit dem Phänotyp der granulomatösen Erkrankung und dem Vorkommen von Autoimmunerkrankungen zu geben. Wie bereits beschrieben, weisen diese Patienten sehr wenige zirkulierende «isotype-switched memory B cells» auf und haben im Vergleich zu der Gesamtpopulation der CVID-Patienten in Bezug auf Morbidität und Mortalität eine schlechtere Prognose. Es gibt keine evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung dieser Patienten. Die Experten sind sich jedoch einig, dass diese Patienten eine Immunsuppression brauchen, um die Progredienz der granulomatösen Erkrankung zu verlangsamen [3].

### Autoimmunerkrankungen

25 % der CVID-Patienten entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine Autoimmunerkrankung [1]. Es sind verschiedene Manifestationen wie Vaskulitiden, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhe-

patitis, Uveitis, Thyroiditis oder Lupus erythematoses möglich. Die häufigsten sind jedoch die Immuntrombozytopenie (ITP), autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) oder die Kombination der beiden (Evans-Syndrom).

### Malignität

Die Krebsrate ist mit einer Prävalenz von 15 % der CVID-Patienten im Vergleich zur Normalpopulation deutlich erhöht [3]. Die häufigsten Krebsarten sind die hämatologischen Neoplasien wie das Non-Hodgkin- und das Hodgkin-Lymphom und die gastrointestinalen Neoplasien im Kolon oder Magen. Beim letzteren wurde eine Assoziation zur chronischen *Helicobacter-pylori*-Gastritis gefunden, weshalb dieser Erreger bei CVID-Patienten bei entsprechender Symptomatik unbedingt gesucht und eradiziert werden sollte.

## Diagnosekriterien/Ursachen/ Differenzialdiagnose

### Diagnosekriterien

Die behandelnden Ärzte müssen bei Patienten aller Altersgruppen mit rezidivierenden Infekten und prolongiertem Verlauf oder ungewöhnlichen Keimen an eine Immunschwäche denken. Die Diagnosekriterien von CVID sind und bleiben ein Diskussionsthema und werden von Expertengruppen laufend angepasst.

Die letzte Publikation der internationalen Expertengruppe aus dem Jahr 2015 definiert CVID wie folgt [1]:

Die CVID-Diagnose ist bei Patienten mit einem deutlichen IgG-Mangel (<2 Standardabweichungen unter dem Altersdurchschnitt) und zusätzlich einem IgA- und/oder IgM-Mangel, die zusätzlich alle untenstehenden Kriterien erfüllen, sehr wahrscheinlich.

1. Beginn der Immunschwäche nach dem 2. Lebensjahr.
2. Fehlende oder beeinträchtigte Impfantwort und/oder Fehlen der Isohämagglutinine.
3. Andere Ursachen für Hypogammaglobulinämie wurden ausgeschlossen.

Für die Diagnose von CVID sollten die IgG- und zusätzlich die IgA- und/oder IgM-Spiegel erniedrigt sein. In der Praxis kann bei Erwachsenen für den IgG-Spiegel die untere Grenze von 4,5 g/l verwendet werden. Die alleinige globale Immunglobulindefizienz (Hypogammaglobulinämie) qualifiziert nicht für eine CVID-Diagnose und sollte weiter abgeklärt werden. Zuerst sollten die sekundären Ursachen einer Hypogammaglobulinämie ausgeschlossen werden. Notwendiges, aber häufig vergessenes Diagnosekriterium ist das Fehlen einer Antigen-spezifischen IgG-Antikörper-Produktion. Diese wird durch eine fehlende Immunantwort auf 2 oder mehrere Impfpoteine nachgewiesen. Standardmässig wird die Immunantwort auf Tetanus- und Diphtherietoxoid (Protein-Antigene) und auf Hämophilus- und Pneumokokken-Impfung (Polysaccharid-Antigene) getestet. Alternativ können Isohä-



magglutinine (z.B. die regulären Blutgruppenantikörper) im Blut bestimmt werden.

## Differenzialdiagnose

Eine primäre Immunschwäche tritt mit einer weltweiten Inzidenz von 1:2000 Geburten auf [4]. Es existieren mehr als 200 angeborene Immunerkrankungen, welche alle Funktionen des Immunsystems betreffen und folglich in Erkrankungen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems und weiter in Störungen der humoralen Immunität, der zellulären Immunität oder kombinierte Defekte unterteilt werden. Die Antikörpermangelsyndrome repräsentieren etwa 50 % der angeborenen Immunsystemerkrankungen [1].

Vor der Diagnosestellung eines angeborenen Immundefektes müssen die erworbenen Ursachen einer Hypogammaglobulinämie ausgeschlossen werden (Tab. 1). Zu den sekundären Ursachen einer Immunschwäche gehören die viralen Erkrankungen (z.B. HIV), Neoplasien, medikamentöse Immunsuppression oder Nebenwirkungen einer Chemotherapie.

In der Praxis sollte bei einer Hypo- oder Agammaglobulinämie in der Proteinelektrophorese als Erstes nach medikamentösen Ursachen gesucht werden. Die Liste dieser Medikamente ist lang. Die typischen Verdächtigen sind Antiepileptika/Neuroleptika, Rituximab oder Langzeitsteroidoide.

## Genetik

Die Diagnose einer CVID fasst eine genetisch heterogene Gruppe von Krankheiten zusammen, deren Ursprung in den letzten Jahren intensiv erforscht wurde. In genomweiten Untersuchungen bei CVID-Patienten wurden multiple Mutationen entdeckt. Die stärkste Assoziation mit CVID wurde bei den Mutationen in den Genloci für MHC-Proteine und Metalloproteinasen entdeckt [1]. Die meisten Mutationen treten sporadisch auf. Nur 5–25 % sind familiär bedingt mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster. Autosomal-rezessive Vererbung ist sehr selten. Aufgrund mangelnder klinischer Bedeutung ist eine genetische Testung für die Diagnosestellung aktuell nicht notwendig.

## Abklärungsstrategie

Bei einem klinischen Verdacht auf mögliche CVID-Erkrankung sollten die IgG-, IgA- und IgM-Spiegel bestimmt werden. Der typische Laborbefund zeigt einen erniedrigten IgG-Spiegel und zusätzlich einen IgA- und/oder IgM-Mangel. Zur Diagnosestellung gehört zusätzlich obligat die Testung der spezifischen IgG-Produktion, die durch die Immunantwort auf spezifische Antigene bestimmt wird. In der Routine wird die Impfantwort auf Protein-Antigene (Tetanus/Diphtherie-Toxoid) sowie auf Polysaccharid-Antigene (Pneumokokken und *Haemophilus influenza*) getestet.

Neben diesen spezifischen Kriterien sollte die Diagnostik natürlich um ein handgefertigtes Differentialblutbild und eine Protein-Elektrophorese mit Immunfixation ergänzt werden, um eine mögliche Klonalität und somit den Hinweis auf eine lymphoproliferative Erkrankung nicht zu verpassen.

Durch Durchflusszytometrie (FACS-Untersuchung) können die Immunzellpopulationen im peripheren Blut genau quantifiziert werden. Die Bestimmung der Lymphozytenpopulationen dient dabei dem Ausschluss monoklonaler Populationen (lymphoproliferative Erkrankungen) und der Identifizierung früher Störungen in der B-Zell-Differenzierung, wie zum Beispiel bei der X-chromosomalen Agammaglobulinämie (Morbus Bruton).

Durchflusszytometrie wird in der CVID-Diagnostik zur Bestimmung der «isotype-switched memory B cells» gebraucht. Dadurch kann beim Fehlen dieser Zellen eine Risikogruppe für Autoimmunkomplikationen und Lymphoproliferation unter den CVID-Patienten identifiziert werden.

Je nach klinischem Leitsymptom ist ebenfalls eine bildgebende Diagnostik sinnvoll, um das Lungenparenchym, die Lymphknotenstationen sowie die Granulombildung in den Organen auszuschliessen. Bei einer unklaren Lymphadenopathie und einem nicht eindeutigen Laborbefund ist eine Lymphknotenexstirpation zum Lymphomausschluss indiziert. Eine sekundäre Ursache der Hypogammaglobulinämie muss ebenso ausgeschlossen werden (Tab. 1).

**Tabelle 1.** Differentialdiagnose sekundärer Hypogammaglobulinämie

Medikamente	Infektionen	Neoplasien	Systemische Erkrankungen mit Ig-Verlust	Genetische Defekte
Rituximab	HIV	CLL	Nephrotisches Syndrom	Trisomie 8, 21
Glukokortikoidoide	EBV	Non-Hodgkin-Lymphom	Proteinverlust-Enteropathie	Chromosom-18q-Syndrom
Antimalarika	Kongenitale Toxoplasmose	Multiples Myelom	Lymphangiektasen	Ataxia teleangiectatica
Neuroleptika (Carbamazepin, Phenytoin)	Kongenitale Röteln	Thymom	Schwere Verbrennungen	X-linked Agammaglobulinämie
Sulfasalazin, Penicillamin, Gold	Kongenitale CMV			Hyper-IgM-Syndrom

## Therapie und Prognose (ev. Prävention)

### Therapie

Die primäre Therapie besteht aus der Immunglobulinsubstitution. Obwohl bei den CVID-Patienten die Immunglobulinspiegel und die entsprechende klinische Symptomatik sehr stark variieren, steigt bei einem IgG-Spiegel unter 4 g/l die Infektrate bei den meisten Patienten signifikant an. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte die Therapieentscheidung zur Immunglobulinsubstitution führen. Der Therapiebeginn sollte bei symptomatischen Patienten nach der abgeschlossenen Abklärung und definitiver Diagnosestellung nicht weiter verzögert werden. Die Immunglobulingabe ist in intravenöser Form verfügbar. Die Dosis beträgt 400–600 mg/kg Körpergewicht und kann einmal alle 3–4 Wochen verabreicht werden. Die Initialtherapie sollte intravenös und unter klinischer Beobachtung in einer Tagesklinik oder stationär erfolgen, um die Verträglichkeit beurteilen zu können. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung kann es zu Fieber, lokaler Reaktion an der Einstichstelle oder selten zu einem Hyperviskositätssyndrom oder einer potenziell gefährlichen anaphylaktischen Reaktion kommen, die einer sofortigen Behandlung bedarf. Der minimale IgG-Zielspiegel richtet sich individuell nach der klinischen Symptomatik (Infektionsrate) und dem IgG-Spiegel vor Therapiebeginn. In der Praxis sollte ein IgG-Zielspiegel über 5 g/l angestrebt werden. Bei klinisch stabilem Verlauf genügt eine IgG-Bestimmung alle 6–12 Monate [3]. Bei jüngeren und aktiven Patienten, die sich mehr Unabhängigkeit wünschen, kann die Therapie in der stabilen Phase der Erkrankung auf eine subkutane Selbstadministration umgestellt werden. Bei der subkutanen Verabreichung wird die gewohnte Monatsdosis auf 2–4 Gaben (wöchentliche oder zweiwöchentliche Gabe) aufgeteilt. Durch die regelmässigen Abstände der Substitution bleiben die IgG-Spiegel auf einem konstanteren Niveau und die Häufigkeit der Antibiotikabehandlung kann signifikant reduziert werden. Die Inzidenz unerwünschter, systemischer Nebenwirkungen ist unter s.c.-Gabe seltener als unter i.v.-Gabe. Die Subkutanadministration wird mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von 1–2 h zu Hause verabreicht. Der Patient kann sich während dieser Zeit normal bewegen, die Infusionspumpe ist in dieser Zeit in einer Umhanttasche versorgt. Die Kosten für die Infusionspumpe werden erst nach Kostengutspracheerteilung durch die Krankenkasse übernommen. Bei guter Compliance kann mit einer deutlichen Lebensqualitätsverbesserung gerechnet werden. Die Patienten, die eine Heimtherapie erhalten, sollten trotz stabilen Verlaufs mindestens alle 6–12 Monate klinisch kontrolliert werden, um die krankheitsassoziierten CVID-Komplikationen nicht zu verpassen.

Bei Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung sollten zum Neoplasie-Ausschluss in regelmässigen Abständen Gastro- und Koloskopien durchgeführt werden.

Die Immunglobulintherapie zeigt in der Praxis leider keinen Einfluss auf die lymphoproliferativen Komplikationen. Dieser für Lebensqualität und Prognose wichtige Teil der Erkrankung kann nur durch zunächst paradox erschei-



**Abbildung 2.** Thorax-Computertomografie: Bronchiektasen und Bronchialwandverdickungen im rechten Unterlappen bei CVID.

nende Immunsuppression mit Steroiden, Imurek oder TNF-Blocker behandelt werden. Die immunmodulierende Therapie hat erfolgversprechende Ergebnisse bei einzelnen Fallberichten erzielt und sollte bei Patienten mit ausgeprägter symptomatischer Lymphoproliferation in Betracht gezogen werden. Beim Einsatz von TNF-Blockern muss vorgängig eine Kostengutsprache eingeholt werden.

### Prognose

Die individuelle Prognose ist stark vom klinischen Phänotyp abhängig. Patienten, die vor Diagnosestellung vor allem an Infektanfälligkeit gelitten haben, werden bei stabilen IgG-Spiegeln beinahe symptomfrei und haben eine exzellente Langzeitprognose. In der Zeit vor der Immunglobulinsubstitution haben 12 Jahre nach Diagnosestellung noch knapp ein Drittel der unbehandelten Patienten gelebt. Die jüngsten Studien aus Europa und Amerika zeigen bei Patienten mit Standardtherapie eine Überlebensrate 40 Jahre nach Diagnosestellung von ungefähr 60 % im Vergleich zu 90 % in den Kontrollgruppen [1]. Die Immunglobulintherapie zeigt leider keinen signifikanten Einfluss auf die immunproliferativen und immundysregulativen Aspekte der CVID-Erkrankung. Patienten mit diesem Phänotyp haben nach wie vor eine zum Teil stark reduzierte Lebenserwartung. Die häufigsten Todesursachen bei CVID-Patienten sind respiratorisches Versagen bei chronischer Lungenerkrankung (35 %), Lymphome (18 %) und andere Neoplasien (10–33 %). Eine gute ambulante Langzeitbetreuung mit regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennung von Komplikationen ist bei diesen Patienten überlebenswichtig.

### Fallbericht

#### Anamnese des Patienten

#### Jetziges Leiden

Ein 40-jähriger Patient wurde in die ambulante internistische Sprechstunde aus der traumatologischen Klinik zur weiteren Abklärung zugewiesen. Er wurde am Vortag auf

der Notfallstation aufgrund eines Motorradunfalls abgeklärt und behandelt. In einer diagnostischen Computertomografie wurden ossäre sowie Organläsionen ausgeschlossen. Als Zufallsbefund zeigten sich verdickte Bronchialwände, eine generalisierte zerviko-thorako-abdominale Lymphadenopathie und eine Splenomegalie. Der Patient wurde chirurgisch versorgt und mit einer Zuweisung ins internistische Ambulatorium nach Hause entlassen.

In der Sprechstunde berichtete der Patient über rezidivierende Sinusitiden mit Schnupfen, Fieber, Hals- und Ohrenschmerzen seit 10 Jahren, die im Schnitt 20 Mal pro Jahr antibiotisch behandelt werden.

### Systemanamnese

Nachtschweiss und Gewichtsverlust von 6–7 kg in den vergangenen 6 Monaten.

Chronischer Husten mit weiss-gelblichem Auswurf seit 10 Jahren, zunehmende Anstrengungsdyspnoe seit 2 Jahren, im vorhergehenden Jahr Hospitalisation bei eitriger Bronchitis.

Keine Diarrhö, Stuhlgang und Miktio un auffällig.

Noxen: 2–3 Zigaretten pro Tag, gelegentlicher Alkoholkonsum (2–3 Bier/Woche), keine Drogen.

### Persönliche Anamnese

Kürzlich Nachweis einer mittelschweren Obstruktion in einer Lungenfunktion.

Status nach Tonsillektomie im Kindesalter.

St. n. Septumplastik und Sphenoethmoidektomie im 35. Lebensjahr mit folgender Histologie: chronische follikelbildende Entzündung und Drüsenhyperplasie.

### Familienanamnese

Kein Hinweis auf hereditäre Erkrankungen.

### Aktuelle Therapie

Keine tägliche Medikamenteneinnahme, Selbstmedikation mit diversen Antibiotika ca. 20×/Jahr.

**Kommentar:** Es bestanden seit 10 Jahren rezidivierende, antibiotikapflichtige Infekte der oberen Atemwege. In der Systemanamnese zeigten sich eine deutliche B-Symptomatik und Hinweise auf eine Lungenerkrankung sowie chronische Entzündung der Nasennebenhöhlen.

### Befunde des Patienten

#### Status

40-jähriger Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, afebril, normoton (123/93 mmHg) und normokard (68/min). Grösse 180 cm, Gewicht 90 kg (BMI 27,7 kg/m<sup>2</sup>), Herz: reine Herztöne ohne Nebengeräusche; Halsvenen nicht gestaut, keine peripheren Ödeme; Lunge:

vesikuläres Atemgeräusch beidseits; Abdomen: weiche Bauchdecke, normale Darmgeräusche, keine Hepatosplenomegalie palpabel, Nierenloggen frei. Lymphknotenstationen zervikal, nuchal, axillär und inguinal unauffällig; Haut und Schleimhäute unauffällig.

**Kommentar:** Bei der Erstkonsultation wurde eine unauffällige körperliche Untersuchung gesehen.

### Routinelabor

#### Blutstatus

Hämoglobin	140 g/l	(134–170)
Thrombozyten	165 G/l	(143–400)
Leukozyten	9,0 G/l	(3,0–9,6)

#### Klinische Chemie

Kreatinin	75 µmol/l	(62–106)
AST	31 U/l	(<50)
ALT	44 U/l	(10–50)
Alk Phos	69 U/l	(69)
CRP	2 mg/l	(<5)

**Kommentar:** Es zeigte sich ein unauffälliges Routinelabor ohne Hinweise auf einen Entzündungszustand, eine Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung.

### Speziallabor

#### Immunglobuline

<b>IgG Serum</b>	<b>0,30 g/l</b>	<b>↓↓↓</b>	<b>(7,0–16,0)</b>
IgG-Subklasse 1	0,22 g/l	↓↓↓	(4,9–11,4)
IgG-Subklasse 2	0,10 g/l	↓↓↓	(1,5–6,4)
IgG-Subklasse 3	0,07 g/l	↓↓↓	(0,2–1,1)
IgG-Subklasse 4	0,00 g/l	↓↓↓	(0,08–1,4)
<b>IgA Serum</b>	<b>&lt;0,02 g/l</b>	<b>↓↓↓</b>	<b>(0,7–4,0)</b>
<b>IgM Serum</b>	<b>&lt;0,02 g/l</b>	<b>↓↓↓</b>	<b>(0,4–2,3)</b>

#### Weitere

Immunfixation	Unauffällig
<b>Switched memory B cells</b>	<b>Keine vorhanden</b>

#### Impftiter

<b>IgG-anti-Tetanus Toxoid</b>	<b>&lt;100 U/l</b>	<b>(&gt;100)</b>
<b>IgG-anti-Diphtherie Toxoid</b>	<b>&lt;100 U/l</b>	<b>(&gt;100)</b>
<b>IgG-anti-Haemophilus-influenzae Typ B</b>	<b>&lt;0,15 µg/ml</b>	<b>(&gt;0,15)</b>

**Kommentar:** Immunserologisch sahen wir sehr niedrige Spiegel der IgG-, IgA- und IgM-Immunglobuline. Zusätzlich wurde eine Durchflusszytometrie (FACS) durchgeführt, welche das Fehlen der «isotype-switched memory B cells» zeigte. Die Impftiter für Tetanus-, Diphtherie-Toxo-

ide und *Haemophilus influenzae* waren trotz dokumentierter Impfungen in der Vergangenheit nicht nachweisbar und somit für eine fehlende humorale Immunantwort charakteristisch.

### Erweitertes Labor

Hepatitis A, B, C- und HIV-Serologie negativ.

### Bildgebung

#### Computertomografie Thorax/Abdomen

Leichte Bronchialwandverdickungen beidseits, letztere betont im posterobasalen Unterlappensegment links vereinbar mit einer Bronchitis. Bronchiektasen. Generalisierte zerviko-thorako-abdominale Lymphadenopathie sowie Splenomegalie.

### Weitere Befunde

#### Lungenfunktion

Mittelschwere, auf Betastimulation partiell reversible obstruktive Ventilationsstörung.

**Weg zur Diagnose/Kommentar:** In der Laboruntersuchung zeigte sich eine deutliche Hypogammaglobulinämie, die IgG-, IgA- und IgM-Fraktion betraf. Die getesteten Impftiter waren ebenfalls zu tief. Im Übrigen hatten wir keine

Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung. Zum Ausschluss eines Lymphoms wurde eine diagnostische Lymphknotenexzision zur histologischen Verarbeitung diskutiert. Bei fehlender peripherer Lymphadenopathie haben wir uns für ein abwartendes Prozedere und eine computertomografische Kontrolle in 3 Monaten entschieden.

Bei suggestiver Anamnese mit chronischen Infekten, bei passendem laborchemischen Befund mit einem Antikörpermangel und einer fehlenden spezifischen Antikörperreaktion sowie einem computertomografischen Nachweis von Bronchiektasen wurde nach Ausschluss einer anderen Hypogammaglobulinämie Ursache die Diagnose einer «Common Variable Immundeficiency Disorder» gestellt.

### Therapie des Patienten und weiterer Verlauf

Nach Diagnosestellung wurde beim Patienten die intravenöse Immunglobulinsubstitution begonnen. Klinisch zeigte sich ein sehr erfreulicher Verlauf mit deutlich reduzierter Infektionsrate, reduziertem Antibiotikagebrauch, Besserung der Anstrengungsdyspnoe und des chronischen Hustens. In der Kontroll-Computertomografie nach drei Monaten zeigte sich keine Progredienz der Lymphadenopathie und der Splenomegalie, weshalb auf eine operative Biopsie definitiv verzichtet wurde. Als Verlaufskontrollen wurden jährliche Abdomensonografien und regelmässige Lungenfunktionsprüfungen etabliert.

## CME-Fragen

### zu «Antikörpermangelsyndrome»

**Frage 1: Welche der folgenden Aussagen sind richtig?** (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) CVID gehört zu den Antikörpermangelsyndromen, welche durch einen Mangel an funktionsfähigen T-Lymphozyten charakterisiert sind.
- b) Überschüssige Lymphoproliferation verursacht bei den CVID-Patienten eine Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie.
- c) CVID ist die häufigste Ursache einer Hypogammaglobulinämie bei Erwachsenen.
- d) Eine immunmodulierende Therapie kann bei CVID-Patienten trotz Immunschwäche in ausgewählten Fällen sinnvoll sein.
- e) Die Bestimmung der «isotype-switched memory B cells» ist wichtig, weil ihr Fehlen auf einen komplizierteren Krankheitsverlauf hinweist.

**Frage 2: Welche dieser Parameter gehören aktuell zu den CVID-Diagnosekriterien (2015)?** (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) IgG-Mangel <2 SD unter dem Altersdurchschnitt
- b) Ig-E-Mangel <2 SD unter dem Altersdurchschnitt
- c) Fehlende oder beeinträchtigte Impfantwort
- d) Fehlen der Isohämagglutinine
- e) Ausschluss anderer Ursachen für Hypogammaglobulinämie

**Frage 3: Welche Komplikationen treten bei CVID-Patienten typischerweise auf?** (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Granulome in der Leber
- b) Prostatakarzinome
- c) Diabetes mellitus
- d) Immunthrombozytopenie (ITP)
- e) Chronische obstruktive Lungenerkrankung



**Frage 4: Welche der folgenden Aussagen sind richtig?**  
(Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) CVID ist eine monogenetische Erkrankung, welche durch eine Mutation im B-Zell-Rezeptor-Gen verursacht ist.
- b) 5–25% der CVID-Erkrankungen sind familiär bedingt mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster.
- c) Die genetische Testung gehört zur Standardabklärung und ist für die korrekte Diagnosestellung unabdingbar.
- d) Eine Stammzell-Transplantation kann bei schwerem Verlauf als Therapiemassnahme in Betracht gezogen werden.
- e) Eine lymphoproliferative Erkrankung sollte vor der Diagnosestellung einer CVID ausgeschlossen werden.

**Frage 5: Welche der folgenden Aussagen zur CVID-Therapie sind richtig?** (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Die Immunglobulintherapie kann intravenös (i.v.) oder subkutan (s.c.) verabreicht werden.
- b) Die Dosis beträgt 400–600 mg/kg Körpergewicht und wird 3–4 Mal täglich verabreicht.
- c) Der IgG-Zielspiegel unter Immunglobulinsubstitution sollte mindestens 5 g/l betragen.
- d) Unter einer suffizienten Immunglobulinsubstitution wird die Lymphoproliferation komplett regredient.
- e) Die Subkutanadministration kann mittels einer Infusionspumpe zu Hause verabreicht werden.

**Autoren**

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich  
Dr. med. Kristyna Valkova und PD Dr. med. Florence Vallelian

**PD Dr. med. Florence Vallelian**

Entzündungssprechstunde  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

Florence.Vallelian@usz.ch

**Bibliografie**

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al: International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 38–59.
2. Warnatz K, Denz A, Dräger R, et al: Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99: 1544–1551.
3. Cunningham-Rundles C: How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010; 116: 7–15.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al.: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1186–205 e1–78.

**CME-Antworttalon**



Um Ihre Bestätigung für das Bearbeiten der CME zu erhalten, schicken Sie uns bitte den ausgefüllten Antworttalon **bis spätestens 26. März 2017** mit einem frankierten und an Sie adressierten Rückumschlag an Hogrefe AG, Redaktion Praxis, Länggass-Strasse 76, Postfach, 3000 Bern 9. **Sie können die Fragen auch online unter [www.praxis.ch](http://www.praxis.ch) lösen.**

**Ihre Antworten zum Thema «Antikörpermangelsyndrome»**

	1	2	3	4	5
a)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Absender**

Titel/FMH \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.